

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate de fentanyl ..... 785 microgrammes

Quantité correspond à fentanyl ..... 500 microgrammes

Pour une ampoule de 10 ml.

1 ml de solution injectable contient 50 microgrammes de fentanyl.

Excipient : sodium (3,5 mg par ml de solution).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Ce produit ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire.

Il doit être administré exclusivement dans un lieu équipé pour l'assistance respiratoire et par du personnel expérimenté dans l'assistance respiratoire.

Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extra-hospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé).

##### Posologie

###### Adultes

Le fentanyl peut être utilisé en pré-opératoire et dans diverses techniques anesthésiques per-opératoires :

- comme seul agent anesthésique dans les techniques d'anesthésie-analgésie (avec assistance respiratoire et curarisation) ;
- en association avec un neuroleptique (neuroleptanalgie), un narcotique, un anesthésique volatil (anesthésie balancée) ou une benzodiazépine (diazanalgie) ;
- en anesthésie péridurale.

Après une administration intraveineuse, l'action anesthésique du fentanyl se manifeste en 30 secondes et dure de 20 à 30 minutes.

La posologie doit tenir compte :

- du patient (âge, poids, état physique du patient et pathologies sous-jacentes),
- de la technique d'anesthésie, des modalités de contrôle de la ventilation et de la nature de l'intervention chirurgicale,
- des produits associés.

###### Patients âgés et débilisés

Comme pour tous les opioïdes, la posologie initiale sera réduite chez le sujet âgé (>65 ans) ou débilisé. Les effets de la dose initiale seront pris en compte pour déterminer les doses supplémentaires.

### Patients obèses

Chez les patients obèses, il existe un risque de surdosage si la dose est calculée en fonction du poids corporel. La dose chez les patients obèses doit être déterminée en fonction d'une estimation de la masse corporelle maigre plutôt que sur la base du poids corporel.

### Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, une diminution de la dose de FENTANYL JANSSEN doit être envisagée et ces patients doivent être étroitement surveillés vis-à-vis des signes de toxicité du fentanyl (voir rubrique 5.2).

Afin de prévenir le risque de bradycardie, il est recommandé d'administrer une faible dose d'anticholinergique par voie intraveineuse juste avant l'induction anesthésique.

Un antiémétique peut être utilisé pour prévenir les nausées et vomissements.

### En anesthésie-analgésie :

- dose à l'induction : 20 - 100 µg/kg en IV directe lente
- dose d'entretien : 5 - 10 µg/kg en IV direct ou 0,3 - 0,5 µg/kg/minute en perfusion continue au pousse-seringue électrique (dose adaptée suivant la dose d'induction)

### En anesthésie balancée, neuroleptanalgésie et diazanalgésie :

- dose à l'induction : 1 - 7 µg/kg en IV directe
- dose d'entretien : 1 - 3 µg/kg en IV directe (en fonction des besoins)

### En réanimation :

La sédation des patients est obtenue par administration IV de fentanyl au pousse-seringue électrique à la dose de 50 - 200 µg/heure (soit 1 - 4 ml/heure).

### En analgésie péridurale obstétricale :

Le fentanyl peut être associé aux anesthésiques locaux à la dose de 30 - 100 µg.

### En analgésie post-opératoire par voie péridurale :

50 - 100 µg

### Population pédiatrique

#### **En anesthésie générale balancée de l'enfant :**

##### Enfants âgés de 12 à 17 ans :

Se reporter à la posologie chez l'adulte.

##### Enfants âgés de 2 à 11 ans

- dose à l'induction : 1 - 3 µg/kg en IV directe
- dose d'entretien : 1 - 2 µg/kg en IV directe (en fonction des besoins)

Les techniques impliquant une analgésie chez des enfants respirant spontanément doivent uniquement être utilisées dans le cadre d'une anesthésie ou d'une sédation/analgésie. Elles doivent être réalisées par du personnel expérimenté et dans un lieu équipé pour la prise en charge d'une rigidité soudaine de la cage thoracique nécessitant une intubation et d'une apnée nécessitant une assistance respiratoire.

## **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité connue au fentanyl ou à d'autres opioïdes.
- Dépression respiratoire non assistée.
- Association aux morphiniques agonistes-antagonistes ou à la naltrexone (voir rubrique 4.5).

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### **Mises en garde spéciales**

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Chez les patients traités par des IMAO non sélectifs une surveillance cardiovasculaire étroite est recommandée et le produit est à utiliser avec précaution chez ces patients en cas de chirurgie cardiaque (deux cas d'hypertension artérielle avec tachycardie, dont un sévère, ont été rapportés).

## Syndrome sérotoninergique

La prudence est recommandée lorsque FENTANYL JANSSEN est co-administré avec des médicaments affectant le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques. Un syndrome sérotoninergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, peut se produire lors de l'usage concomitant de médicaments sérotoninergiques comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), et avec les médicaments qui inhibent le métabolisme de la sérotonine (incluant les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire à la posologie recommandée. Le syndrome sérotoninergique peut inclure des troubles psychiques (p.ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité végétative (p.ex. tachycardie, pression artérielle fluctuante, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (p.ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p.ex. nausées, vomissements, diarrhée). Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, l'arrêt rapide de FENTANYL JANSSEN doit être envisagé.

L'administration de ce médicament est à éviter avec la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool ainsi qu'avec certains médicaments listés dans la rubrique 4.5.

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par millilitre. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

## **Précautions d'emploi**

Le fentanyl doit être administré exclusivement dans un lieu équipé pour l'assistance respiratoire et par du personnel expérimenté dans l'assistance respiratoire.

### Dépression respiratoire

Comme avec tous les opioïdes puissants, la dépression respiratoire est dose-dépendante et peut être antagonisée par l'administration d'un antagoniste opioïde spécifique. La durée de la dépression pouvant être supérieure à la durée d'action de l'antagoniste opioïde, l'administration de doses supplémentaires de ce dernier peut s'avérer nécessaire. L'analgésie profonde s'accompagne d'une dépression respiratoire marquée qui peut persister ou réapparaître en période post-opératoire. Les patients devront donc être mis sous surveillance adéquate.

Le matériel de réanimation nécessaire et des antagonistes opioïdes doivent être obligatoirement prévus.

Une hyperventilation en cours d'anesthésie peut modifier les réponses du patient au CO<sub>2</sub>, entraînant une modification de la ventilation post-opératoire.

### Rigidité musculaire

Une rigidité musculaire, en particulier thoracique, peut apparaître lors de l'administration par voie IV. Cette rigidité peut être évitée en prenant les mesures suivantes : administration lente (précaution généralement suffisante lorsque le fentanyl est utilisé à faibles doses), prémédication par les benzodiazépines ou l'utilisation de myorelaxants. Des mouvements (myo)cloniques non épileptiques peuvent être observés.

### Maladie cardiaque

Une bradycardie et éventuellement un arrêt cardiaque peuvent survenir dans le cas où le patient a reçu une dose insuffisante d'anticholinergique ou lorsque le fentanyl est associé à des myorelaxants non vagolytiques. La bradycardie peut être traitée par l'administration d'un anticholinergique (atropine).

Les opioïdes peuvent induire une hypotension, particulièrement chez les patients présentant une hypovolémie. Des mesures appropriées permettant de maintenir une pression artérielle stable doivent être prises.

En cas d'hypovolémie non corrigée ou d'insuffisance cardiaque non compensée, la dose d'induction devra être adaptée et administrée lentement afin d'éviter une dépression cardio-vasculaire souvent majorée par l'administration concomitante d'autres drogues anesthésiques.

Lors d'utilisation obstétricale par voie IV, le fentanyl sera administré après le clampage du cordon ombilical pour prévenir un éventuel effet dépresseur respiratoire chez le nouveau-né.

### Conditions particulières d'administration

L'administration d'opioïdes en bolus IV rapides doit être évitée chez les patients présentant des troubles de la circulation intracérébrale : chez ces patients, une diminution transitoire de la pression artérielle moyenne a parfois été associée à une réduction de courte durée de la pression cérébrale de perfusion.

Les patients sous traitement morphinique chronique ou présentant des antécédents de toxicomanie aux morphiniques peuvent nécessiter des doses plus élevées.

Une diminution de la posologie est recommandée chez les sujets âgés ou débilisés. Les morphiniques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant : une hypothyroïdie non contrôlée, une maladie

pulmonaire, une capacité respiratoire diminuée, une insuffisance hépatique ou rénale ou une dépendance à l'alcool. Chez ces patients, la surveillance post-opératoire doit être prolongée.

#### Interaction avec les neuroleptiques

Si le fentanyl est administré avec un neuroleptique, l'utilisateur doit connaître les propriétés particulières de chaque médicament, particulièrement leur durée d'action respective. En cas d'association, le risque d'hypotension est augmenté.

Comme avec les autres opioïdes, l'administration du fentanyl peut entraîner, par ses effets anticholinergiques, une augmentation de la pression dans les voies biliaires et, dans des cas isolés, des spasmes du sphincter d'Oddi.

Chez les patients atteints de myasthénie grave devant subir une anesthésie générale avec FENTANYL JANSSEN, l'utilisation de certains agents anticholinergiques ou de curares dépolarisants doit être discutée. Elle nécessite une surveillance particulière avant et au cours de l'anesthésie générale.

L'administration péridurale de fentanyl pour l'analgésie post-opératoire doit être faite en salle de réveil ou de soins intensifs. Les effets secondaires respiratoires doivent être soigneusement surveillés, pendant au moins 1 heure suivant son administration. Le risque de dépression respiratoire est majoré lors de l'administration péridurale de doses répétées et relativement rapprochées de fentanyl.

Administration pendant l'accouchement (voir rubrique 4.6).

#### Population pédiatrique

Les techniques impliquant une analgésie chez des enfants respirant spontanément doivent uniquement être utilisées dans le cadre d'une anesthésie ou d'une sédation/analgésie. Elles doivent être réalisées par du personnel expérimenté et dans un lieu équipé pour la prise en charge d'une rigidité soudaine de la cage thoracique nécessitant une intubation et d'une apnée nécessitant une assistance respiratoire.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Associations contre-indiquées

(voir rubrique 4.3)

#### **+ Morphiniques agonistes-antagonistes : nalbuphine, buprénorphine, pentazocine**

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

#### **+ Naltrexone**

Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

### Associations déconseillées

(voir rubrique 4.4)

#### **+ Consommation d'alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation des machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

#### **+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, fosphénytoïne, phénytoïne, primidone)**

Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant. Préférer un autre morphinique.

#### **+ Rifampicine**

Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Préférer un autre morphinique.

#### **+ Crizotinib**

Risque de majoration de la toxicité du fentanyl par diminution de son métabolisme et/ou augmentation de sa biodisponibilité par le crizotinib.

#### **+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télithromycine, voriconazole)**

Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.

Si l'association ne peut être évitée, adapter la posologie du fentanyl en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP 3A4.

### Associations à prendre en compte

#### Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

+ **Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, hydromorphone, morphine, oxycodone, pethidine, phenoperidine, remifentanil, sufentanil, tramadol)**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ **Antitussifs morphine-like (dextrometorphane, noscapine, pholcodine)**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ **Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ **Barbituriques**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage

+ **Benzodiazépines et apparentés**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage

+ **Etomidate**

La clairance plasmatique totale et le volume de distribution du fentanyl IV sont diminués d'un facteur 2 à 3 sans modification de la demi-vie lors d'une co-administration avec l'étomidate.

Diminuer la posologie du fentanyl IV en cas de traitement par l'étomidate.

#### Médicaments sérotoninergiques

La co-administration du fentanyl avec un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (IRSS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, situation pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

### **4.6. Grossesse et allaitement**

Non modifié

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Après administration de fentanyl, le patient doit attendre un certain temps (au moins 24 heures) avant d'effectuer des tâches nécessitant une certaine complexité, comme la conduite ou l'utilisation des machines. Les patients doivent être accompagnés chez eux et doivent être informés qu'ils doivent éviter la prise de boissons alcoolisées.

### **4.8. Effets indésirables**

La tolérance de fentanyl IV a été évaluée chez 376 sujets traités par du fentanyl IV utilisé comme anesthésique, au cours de 20 essais cliniques. Ces sujets ont reçu au moins une dose de fentanyl IV. Sur la base de l'ensemble des données de sécurité issues de ces études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence  $\geq 5\%$ ) ont été : nausées (26,1 %), vomissements (18,6 %), rigidité musculaire (10,4 %), hypotension (8,8 %), hypertension (8,8 %), bradycardie (6,1 %) et sédation (5,3 %).

Ces effets indésirables sont inclus dans le tableau ci-après qui décrit les effets indésirables rapportés avec du fentanyl IV soit au cours des études cliniques soit après commercialisation. Les fréquences sont définies de la

manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) et indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles dans les essais cliniques).

Classe de systèmes organes	Effets indésirables			
	Fréquence			
	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ )	Indéterminée
<b>Affections du système immunitaire</b>				Hypersensibilité (tels que choc anaphylactique, réactions anaphylactiques, urticaire, érythème, œdème de Quincke, collapsus).
<b>Affections psychiatriques</b>			Euphorie.	
<b>Affections du système nerveux</b>		Dyskinésie, sédation, sensations vertigineuses.	Céphalées.	Convulsions, perte de conscience, myoclonie.
<b>Affections oculaires</b>		Troubles visuels.		
<b>Affections cardiaques</b>		Bradycardie, tachycardie, arythmie.		Arrêt cardiaque.
<b>Affections vasculaires</b>		Hypotension, hypertension, douleur veineuse.	Phlébite, variation de la pression artérielle.	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Laryngospasme, bronchospasme, apnée.	Hyperventilation, hoquets.	Dépression respiratoire.
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées, vomissements.			
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Dermatites allergiques.		Prurit.
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Rigidité musculaire.			
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			Frissons, hypothermie.	
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		Confusion post-opératoire.	Complication respiratoire de l'anesthésie, agitation post-opératoire.	

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9. Surdosage**

### **Symptômes**

Un surdosage en fentanyl se traduit par une exacerbation des signes pharmacologiques. Une dépression respiratoire, dont la sévérité varie de la bradypnée à l'apnée, peut survenir.

### **Traitement**

En cas d'hypoventilation ou d'apnée, assurer une oxygénation et une ventilation assistée ou contrôlée adéquate.

Un antagoniste opioïde spécifique doit être utilisé pour contrôler la dépression respiratoire. Par ailleurs, un traitement symptomatique sera mis en œuvre, si nécessaire. La dépression respiratoire pouvant durer plus longtemps que l'effet de l'antimorphinique, il peut être nécessaire de renouveler l'administration de ce dernier.

En cas de dépression respiratoire associée à une rigidité musculaire, l'administration par voie intraveineuse d'un curare dépolarisant peut s'avérer nécessaire pour faciliter la mise en place de la ventilation assistée ou contrôlée.

Le patient doit être placé sous stricte observation médicale. La température corporelle doit être maintenue et l'apport de liquides suffisant. En cas d'hypotension sévère ou persistante, le risque d'hypovolémie doit être pris en compte et contrôlé par l'administration de liquides de remplissage.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques généraux, anesthésiques opioïdes, Code ATC : N01AH01**

Le fentanyl est un opioïde de synthèse possédant les propriétés pharmacologiques d'un agoniste des récepteurs  $\mu$ . Le fentanyl est un analgésique majeur. C'est un morphinomimétique très puissant qui provoque une analgésie chirurgicale environ 50 à 100 fois supérieure à celle de la morphine chez l'homme.

Après administration IV, son début d'action intervient en 2 à 3 minutes et son effet persiste environ 30 minutes à une posologie de 1 à 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Une libération d'histamine cliniquement significative est rare avec le fentanyl.

Tous les effets liés à l'activation des récepteurs morphiniques sont supprimés par l'utilisation d'un antagoniste opioïde spécifique.

Le fentanyl est compatible avec les agents utilisés habituellement en anesthésie : autres analgésiques, anesthésiques généraux et locaux, neuroleptiques, tranquillisants, curares, ganglioplégiques et substances vasomotrices diverses.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Distribution**

Après administration intraveineuse, les concentrations en fentanyl diminuent rapidement, les demi-vies séquentielles de distribution sont d'environ 1 minute et 18 minutes et la demi-vie d'élimination terminale d'environ 8 heures.

Le volume de distribution dans le compartiment central ( $V_c$ ) est de 13 L. Le volume total de distribution ( $V_{d_{ss}}$ ) est de 5,5 L/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques, aux concentrations thérapeutiques et à pH 7,4 est de 85 %  $\pm$  5 %. Elle est sensible à des variations de pH (90 % à pH 7,6).

Dans le sang total, la liaison aux protéines est de 43 %, la fixation aux éléments figurés est d'environ 40 % et la fraction libre de la molécule représente 17 %.

Des remontées des concentrations plasmatiques ont été observées plusieurs heures après l'administration initiale. Elles sont probablement consécutives à une redistribution du fentanyl stocké dans l'important compartiment tissulaire profond, et provoquées par des modifications physiologiques pendant ou après l'anesthésie.

### **Biotransformation**

Le fentanyl est rapidement métabolisé, principalement par N-désalkylation oxydative au niveau hépatique par le cytochrome 3A4. Le métabolite majeur est le norfentanyl. Le fentanyl possède un coefficient d'extraction hépatique élevé (0,7 à 0,8). Sa clairance totale est élevée, environ 10 ml/min/kg.

### **Élimination**

L'élimination se fait principalement par voie urinaire (environ 80 % en 24 heures) sous forme de métabolites inactifs et seulement 10 % de la dose administrée sont éliminés dans l'urine sous forme inchangée.

### **Populations particulières**

#### *Population pédiatrique*

Selon les données publiées, chez le nouveau-né (0 – 27 jours), la clairance varie en moyenne de 11,5 à 19 mL/kg/min, le volume de distribution de 5 à 17 L/kg et la demi-vie d'élimination terminale de 5,3 à 9,5 heures.

#### *Insuffisance rénale*

Les données obtenues dans le cadre d'une étude au cours de laquelle le fentanyl IV est administré chez des patients ayant subi une transplantation rénale suggèrent que la clairance du fentanyl peut être réduite dans cette population de patients.

Si les patients atteints d'insuffisance rénale reçoivent du FENTANYL JANSSEN, ils doivent être étroitement surveillés vis-à-vis des signes de toxicité du fentanyl et la dose doit être réduite si nécessaire (voir rubrique 4.2).

#### *Adultes avec brûlures graves*

Après administration de fentanyl à la dose de 200 µg en bolus IV chez des patients brûlés atteints sur environ 49% de la surface corporelle et en phase hyperdynamique, la clairance totale est de 29,4 (9,0 – 60,7) mL/min/kg (versus 21,0 (10,9 – 30,8) dans le groupe contrôle) et le volume total de distribution est de 5,8 (2,7 – 8,4) L/kg (versus 3,6 (1,9 – 6,3) dans le groupe contrôle).

#### *Patients obèses*

Une élévation de la clairance du fentanyl est observée avec l'augmentation du poids corporel. Chez les patients avec un IMC>30, la clairance du fentanyl augmente d'environ 10% par 10 kg de poids de masse corporelle maigre.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîte de 1 ou 10 ampoules (verre incolore de type I) de 10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pour les instructions concernant la manipulation des ampoules, se référer à la rubrique « Informations réservées aux professionnels de santé » figurant à la fin de la notice patient.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

*Excipient à effet notoire* : sodium.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Titulaire

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Sommaire notice

Non modifié

### 1. QU'EST-CE QUE FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

#### Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

#### Indications thérapeutiques

Non modifié

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule ?

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

#### Contre-indications

**N'utilisez jamais FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active (fentanyl) ou aux médicaments de la même classe,
- si vous avez des difficultés à respirer sans appareillage d'assistance,
- si vous prenez certains médicaments morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) (voir rubrique « Prise ou utilisation d'autres médicaments ») ou de la naltrexone (médicament utilisé pour le sevrage ou la prévention des rechutes de la toxicomanie).

#### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

##### Mises en garde et précautions d'emploi

- En chirurgie cardiaque, FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule est à utiliser avec précaution chez les patients traités par certains antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs (nialamide, iproniazide).
- L'utilisation de ce médicament vous est déconseillée si vous consommez des boissons alcoolisées ou si vous prenez des médicaments contenant de l'alcool ou d'autres médicaments listés dans la rubrique « Prise ou utilisation d'autres médicaments ».

##### **Avertissez votre médecin anesthésiste si vous présentez :**

- une insuffisance cardiaque non contrôlée,
- des troubles de la circulation du sang au niveau du cerveau,
- une maladie pulmonaire,
- une capacité respiratoire diminuée,

- une maladie du foie ou des reins,
- un problème de dépendance par rapport à l'alcool,
- un manque d'hormones de la glande thyroïde,
- une myasthénie grave (maladie qui provoque une fatigue et une faiblesse musculaire).

Lors de l'utilisation de ce médicament, vous serez placé sous surveillance médicale étroite.

Le cas échéant votre médecin prendra les dispositions nécessaires.

Une surveillance post-opératoire spécialisée est prévue dans tous les cas.

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par ml, il faut en tenir compte chez les personnes suivant un régime pauvre en sel, strict. Prévenez le médecin si vous suivez un tel régime.

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

##### **Autres médicaments et FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule**

Ce médicament NE POURRA JAMAIS vous être administré en association avec certains médicaments morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) ni avec de la naltrexone (médicament utilisé pour le sevrage ou la prévention des rechutes de la toxicomanie).

L'utilisation de ce médicament est déconseillée :

- si vous consommez des boissons alcoolisées,
- si vous prenez des médicaments contenant de l'alcool,
- si vous prenez certains médicaments antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, fosphénytoïne, phénitoïne, primidone), certains médicaments utilisés pour traiter les infections par les bactéries (rifampicine, clarithromycine, érythromycine, télihyromycine) ou par des champignons (itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole), certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (nelfinavir, ritonavir) ou le crizotinib (un médicament utilisé pour traiter un certain type de cancer du poumon),
- si vous prenez certains médicaments pour traiter la dépression, appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

##### **FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Vous devez éviter de consommer des boissons alcoolisées pour que ce médicament puisse vous être administré (voir rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »).

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Non modifié

#### *Sportifs*

Non modifié

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

##### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Après l'administration de FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule, **vous ne devez pas conduire** et devez être accompagné chez vous. Il est recommandé d'attendre au moins 24 heures avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

##### **FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule contient du sodium :**

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par ml, il faut en tenir compte chez les personnes suivant un régime pauvre en sel, strict. Prévenez le médecin si vous suivez un tel régime.

### 3. COMMENT UTILISER FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule ?

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Non modifié

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

#### *Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

#### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Effets indésirables très fréquents (affectent plus de 1 patient sur 10) :**

- nausées,
- vomissements,
- rigidité musculaire

#### **Effets indésirables fréquents (affectent 1 à moins de 10 patients sur 100) :**

- anomalie de l'activité motrice (mouvements anormaux tels que mouvements lents, raides ou saccadés),
- sédation,
- sensation de vertiges,
- vision trouble,
- ralentissement ou accélération des battements du cœur,
- trouble du rythme du cœur (arythmie),
- augmentation ou diminution de la tension artérielle,
- douleur veineuse,
- spasmes des voies respiratoires ou de la cavité buccale,
- arrêt de la respiration momentané (apnée),
- inflammation de la peau d'origine allergique,
- état de confusion à la suite de l'opération.

#### **Effets indésirables peu fréquents (affectent 1 à moins de 10 patients sur 1000) :**

- sensation de bien-être,
- maux de tête,
- constitution d'un caillot dans une veine (phlébite),
- variation de la pression artérielle,
- augmentation de la ventilation pulmonaire,
- hoquets,
- frissons,
- abaissement de la température corporelle (hypothermie),
- complication respiratoire de l'anesthésie,
- agitation suite à l'opération.

#### **Effets indésirables de fréquence inconnue (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence) :**

- réaction allergique : urticaire, éruption cutanée, œdème du cou et du visage, et réactions allergiques sévères généralisées pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique,
- convulsions,

- perte de connaissance,
- mouvements musculaires involontaires,
- arrêt cardiaque,
- dépression respiratoire,
- démangeaisons.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

### *Date de péremption*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'ampoule ou la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

### *Conditions de conservation*

Non modifié

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

#### **Ce que contient FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule**

- La substance active est :  
Citrate de fentanyl ..... 785 microgrammes  
Quantité correspondant à fentanyl ..... 500 microgrammes

Pour une ampoule de 10 ml.

1 ml de solution injectable contient 50 microgrammes de fentanyl.

- Les autres composants sont :  
Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Aspect de FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de solution injectable. Boîte de 1 ou 10 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### *Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

#### **Titulaire**

Non modifié

#### **Exploitant**

Non modifié

## **Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

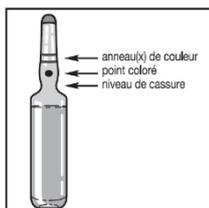
**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

### **Mode et voie d'administration**

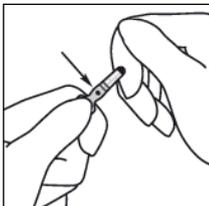
Voie intraveineuse ou voie péridurale.

#### **Comment casser votre ampoule**

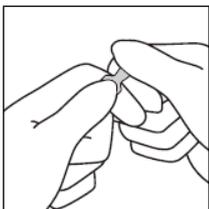
Porter des gants lors de l'ouverture de l'ampoule.



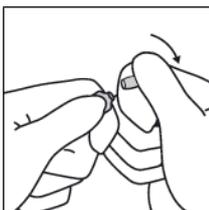
1. Maintenir l'ampoule entre le pouce et l'index en laissant dépasser le haut de l'ampoule.



2. De l'autre main, saisir la partie supérieure de l'ampoule, l'index posé contre le col et le pouce posé sur le point coloré, parallèlement aux anneaux (ou à l'anneau) de couleur.



3. En maintenant le pouce sur le point, casser d'un mouvement sec le haut de l'ampoule en maintenant fermement le corps de l'ampoule dans la main.



En cas d'exposition cutanée accidentelle, rincer la zone exposée avec de l'eau. Eviter l'utilisation de savon, alcool ou tout autre produit nettoyant qui peut entraîner des abrasions chimiques ou physiques de la peau.

Non modifié